

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xotepic, tabletki dojelitowe, 20 mg

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki dojelitowa zawiera 20 mg pantoprazolu (*Pantoprazolum*) w postaci soli sodowej. Substancje pomocnicze - patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe.

Żółte, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki pokryte lśniąca, przezroczystą otoczką. Tabletki oznaczone są czarnym nadrukiem "PA 783" z jednej strony.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie łagodnych postaci refluksowego zapalenia przełyku w celu zmniejszenia występujących objawów dyspepsji, takich jak: zgaga, zarzucanie kwaśnej treści pokarmowej, ból podczas przełykania.

Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanych stosowaniem nioselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, wymagających długotrwałego przyjmowania NLPZ (patrz punkt 4.4).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Sposób podawania

Tabletek Xotepic nie należy ssać ani rozgryzać. Należy je połykać w całości przed posiłkiem, popijając wodą.

##### Zalecane dawkowanie

##### **Dorośli i młodzież powyżej 12 lat:**

Łagodna postać refluksowego zapalenia przełyku i związane z nią objawy dyspepsji, takie jak: zgaga, zarzucanie kwaśnej treści pokarmowej, ból podczas przełykania

Zalecana dawka doustna, to jedna tabletki Xotepic w dawce 20 mg, raz na dobę. Poprawa kliniczna następuje zwykle w ciągu 2 do 4 tygodni leczenia, a wyleczenie zapalenia przełyku wymaga zazwyczaj 4-tygodniowej kuracji. Jeśli działanie nie jest wystarczające, podawanie leku należy kontynuować jeszcze przez kolejne 4 tygodnie. Po ustąpieniu objawów, objawy nawracające można kontrolować stosując 1 tabletkę Xotepic raz na dobę, w razie potrzeby („na żądanie”). Jeśli opanowanie objawów w przypadku leczenia „na żądanie” okaże się niemożliwe, można rozważyć ponowne stosowanie produktu w sposób ciągły.

##### Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

W długotrwałym leczeniu zaleca się podawanie dawki podtrzymującej 20 mg (1 tabletki) na dobę, którą w przypadku nawrotu choroby, można zwiększyć do 40 mg pantoprazolu na dobę. W takich

przypadkach można podawać Xotepic tabletki 40 mg. Po wyleczeniu nawrotu dawkę można ponownie zmniejszyć do 20 mg pantoprazolu na dobę.

### **Dorośli:**

Zapobieganie owrzodzeniu żołądka i dwunastnicy wywołanych stosowaniem niselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, wymagających długotrwałego przyjmowania NLPZ

Zalecana dawka doustna wynosi 20 mg (1 tabletką) pantoprazolu na dobę.

### **Dzieci poniżej 12 lat:**

Xotepic nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 12 lat ze względu na ograniczone dane dotyczące stosowania w tej grupie wiekowej.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu.

U osób w podeszłym wieku lub z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Xotepic, podobnie jak inne inhibitory pompy protonowej, nie powinien być stosowany w skojarzeniu z atazanawirem (patrz punkt 4.5).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania pantoprazolu, należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, leczenie pantoprazolem należy przerwać.

Podawanie pantoprazolu w dawce 20 mg w zapobieganiu owrzodzeniu żołądka i dwunastnicy wywołanych niselektywnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) należy ograniczyć do pacjentów wymagających ciągłego przyjmowania NLPZ oraz znajdujących się w grupie zwiększonego ryzyka zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Zwiększone ryzyko tych powikłań należy oceniać biorąc pod uwagę indywidualne czynniki ryzyka, takie jak podeszły wiek (powyżej 65 lat), owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy, bądź krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Zmniejszona kwasność soku żołądkowego spowodowana różnymi czynnikami, w tym zastosowaniem inhibitorów pompy protonowej, prowadzi do zwiększenia liczby bakterii obecnych zwykle w przewodzie pokarmowym. Podawanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku może wiązać się z niewielkim zwiększeniem ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego, np. bakteriami *Salmonella* i *Campylobacter*.

Pantoprazol, podobnie jak inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, może zmniejszać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (cyjanokobalaminy) ze względu na niedobór lub brak kwasu solnego w soku żołądkowym. Przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia należy to uwzględnić u pacjentów z niedoborem witaminy B<sub>12</sub> lub z czynnikami ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B<sub>12</sub>.

Podczas długotrwałej terapii, prowadzonej dłużej niż przez 1 rok, pacjenci powinni być objęci regularnym nadzorem lekarza.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć nowotwór złośliwy przełyku lub żołądka, ponieważ leczenie pantoprazolem może maskować objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej prawidłowe rozpoznanie.

Pacjenci, u których nie obserwuje się poprawy po 4 tygodniach leczenia, wymagają przeprowadzenia dodatkowych badań.

Brak doświadczenia w stosowaniu pantoprazolu u dzieci poniżej 12 lat.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Pantoprazol może zmniejszać lub zwiększać wchłanianie leków, których dostępność biologiczna zależy od pH, np. ketokonazolu, itraconazolu, atazanawiru.

Wykazano, że jednoczesne podawanie zdrowym ochotnikom atazanawiru 300 mg/rytonawiru 100 mg z omeprazolem (40 mg raz na dobę) lub atazanawiru 400 mg z lansoprazolem (60 mg raz na dobę), powoduje duże zmniejszenie biodostępności atazanawiru. Wchłanianie atazanawiru zależy od pH. Dlatego inhibitorów pompy protonowej, włączając pantoprazol, nie należy podawać jednocześnie z atazanawirem (patrz punkt 4.3).

Pantoprazol jest metabolizowany w wątrobie przez układ enzymów cytochromu P450. Nie można wykluczyć wystąpienia interakcji pomiędzy pantoprazolem, a innymi lekami lub związkami metabolizowanymi przez ten sam układ enzymów. Jednak w specjalistycznych badaniach nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji pomiędzy pantoprazolem a lekami, takimi jak: karbamazepina, kofeina, diazepam, diklofenak, digoksyna, etanol, glibenklamid, metoprolol, naproksen, nifedypina, fenytoina, piroksydam, teofilina, oraz doustne środki antykoncepcyjne.

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano interakcji w trakcie jednoczesnego stosowania z fenpropionem lub warfaryną. Po wprowadzeniu produktu do obrotu w pojedynczych przypadkach stwierdzono zmiany wartości INR (International Normalized Ratio, międzynarodowy współczynnik znormalizowany). W związku z tym, u pacjentów leczonych lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny, zaleca się kontrolę czasu protrombinowego INR po rozpoczęciu, zakończeniu lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

Nie stwierdzono także interakcji z podawanymi jednocześnie środkami zobojętniającymi kwas solny w żołądku.

#### **4.6 Cięża i laktacja**

Doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania pantoprazolu u kobiet w ciąży są ograniczone.

W badaniach nad wpływem leku na zdolności rozrodcze zwierząt obserwowano objawy nieznacznego toksycznego działania na płód po podaniu dawek większych niż 5 mg/kg mc. Brak danych dotyczących przenikania pantoprazolu do mleka kobiecego.

Pantoprazol można podawać kobietom w ciąży i matkom karmiącym jedynie wówczas, gdy korzyści terapii dla matki przewyższają ewentualne ryzyko działań niepożądanych dla płodu i dziecka.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie znany jest wpływ pantoprazolu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

<b>Częstość występowania</b> <b>Narząd, układ</b>	Często ( $\geq 1/100$ do <1/10)	Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do <1/100)	Rzadko ( $\geq 10\ 000$ do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000) łącznie z pojedynczymi przypadkami)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				leukopenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia psychiczne				depresja, omamy, zaburzenia orientacji, stan splątania zwłaszcza u osób predysponowanych oraz nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	zawroty głowy; zaburzenia widzenia (nieostre widzenie)		
Zaburzenia żołądka i jelit	ból w nadbrzuszu; biegunka; zaparcia; wzdęcia	nudności; wymioty	suchość w jamie ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				ciężkie uszkodzenie komórek wątroby, prowadzące do żółtaczki bez niewydolności lub z niewydolnością wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		reakcje alergiczne, takie jak świąd i wysypka skórna		pokrzywka; obrzęk naczynioruchowy; ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zespół Lyella; nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			bóle stawów	bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne				zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotferaz, $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy); zwiększenie stężenia triglicerydów; podwyższenie temperatury ciała

#### 4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania u ludzi nie są znane.

Dawki do 240 mg podawane dożylnie przez 2 minuty były dobrze tolerowane.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, należy zastosować odpowiednie postępowanie objawowe i podtrzymujące.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej.

Kod ATC: A02B C02.

Pantoprazol jest podstawionym benzimidazolem. Hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku przez specyficzny wpływ na komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka.

Pantoprazol jest przekształcany do czynnej postaci w kwaśnym środowisku kanalików śródkomórkowych komórek okładzinowych żołądka, gdzie hamuje aktywność enzymu  $H^+/K^+$ -zależnej ATP-azy, która odpowiada za końcowy etap syntezy kwasu solnego w żołądku. Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego zależy od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów objawy choroby ustępują w ciągu 2 tygodni stosowania pantoprazolu. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej i inhibitorów receptorów  $H_2$ , leczenie pantoprazolem powoduje zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego i tym samym prowadzi do wtórnego zwiększenia stężenia gastryny proporcjonalnie do zmniejszenia kwaśności. Zwiększenie stężenia gastryny jest odwracalne. Pantoprazol wiąże się z  $H^+/K^+$ -zależną ATP-azą na poziomie receptora komórkowego i z tego względu może wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od czynnika pobudzającego to wydzielanie (np. acetylocholino, histaminy, gastryny). Działanie leku jest takie samo po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Pod wpływem pantoprazolu dochodzi do zwiększenia stężenia gastryny na czczo. Podczas krótkotrwałego stosowania w większości przypadków, wartości te nie przekraczają górnej granicy normy. U pacjentów przyjmujących pantoprazol długotrwale, stężenie gastryny w większości przypadków ulega podwojeniu. Jednak nadmierne zwiększenie stężenia gastryny obserwuje się w pojedynczych przypadkach. W konsekwencji, u niektórych pacjentów poddanych długotrwałej terapii można odnotować nieznaczny lub umiarkowany wzrost liczby komórek srebrnochłonnych (ECL) w żołądku (rozrost prosty do gruczolakowatego). Jednak zgodnie z przeprowadzonymi dotychczas badaniami, powstawanie form przedrakowiakowych (rozrost atypowy) lub rakowiaków żołądka obserwowane w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3) jest u ludzi mało prawdopodobne, jeśli pantoprazol stosuje się przez okres do 1 roku.

Nie jest możliwe całkowite wyeliminowanie szkodliwego wpływu długotrwałej terapii pantoprazolem przez okres dłuższy niż jeden rok, na parametry określające czynność tarczycy oraz aktywność enzymów wątrobowych.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### *Farmakokinetyka ogólna*

Pantoprazol wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu już po podaniu pojedynczej doustnej dawki 20 mg. Maksymalne stężenie w surowicy krwi wynoszące około 1-1,5  $\mu\text{g/ml}$  występuje przeciętnie po około 2,0 do 2,5 godzinach po podaniu leku. Wartości te utrzymują się na niezmiennym poziomie po wielokrotnym podaniu. Objętość dystrybucji wynosi około 0,15 l/kg, a klirens - około 0,1 l/h/kg.

Okres półtrwania fazy końcowej eliminacji wynosi około 1 godziny. Odnotowano kilka przypadków pacjentów z opóźnioną eliminacją leku. Ze względu na specyficzne wiązanie się pantoprazolu z pompą protonową w komórkach okładzinowych żołądka, okres półtrwania w fazie eliminacji nie koreluje z dłuższym okresem działania leku (zahamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku).

Właściwości farmakokinetyczne pantoprazolu nie różnią się po podaniu jednorazowym i wielokrotnym. W zakresie dawek od 10 do 80 mg kinetyka pantoprazolu w osoczu ma charakter liniowy, zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Pantoprazol wiąże się z białkami osocza w około 98%. Jest niemal całkowicie metabolizowany w wątrobie. Produkt leczniczy wydalany jest głównie przez nerki (w około 80%) w postaci metabolitów; pozostała część wydalana jest z kałem. Głównym metabolitem obecnym zarówno w surowicy, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który wiąże się z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godz.) nie różni się znacznie od okresu półtrwania pantoprazolu.

#### *Biodostępność*

Pantoprazol po podaniu doustnym wchłania się całkowicie. Bezwzględna dostępność biologiczna pantoprazolu w postaci tabletek wynosi około 77%. Jednoczesne spożywanie pokarmu lub przyjmowanie środków zobojętniających kwas nie ma wpływu na wartość AUC, maksymalne stężenie w surowicy i w konsekwencji na dostępność biologiczną pantoprazolu. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu może jedynie wpłynąć na opóźnienie działania leku.

#### *Specjalne grupy pacjentów*

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów dializowanych). Podobnie jak u zdrowych osób, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Tylko bardzo niewielkie ilości pantoprazolu są usuwane za pomocą dializy. Okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2 do 3 godzin), jednak jego wydalanie pozostaje szybkie i nie dochodzi do kumulacji pantoprazolu.

Mimo, iż u pacjentów z marskością wątroby (A i B w klasyfikacji *Child-Pugha*) okres półtrwania pantoprazolu wydłuża się do 3-6 godzin, a wartości AUC zwiększają się 3-5-krotnie, maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się nieznacznie 1,3-krotnie w porównaniu z wartościami u osób zdrowych.

Obserwowano nieznaczny wzrost wartości AUC i  $C_{max}$  u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami, jednak różnice te nie były klinicznie istotne.

#### *Dzieci*

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki pantoprazolu 20 mg lub 40 mg, dzieciom w wieku 5-16 lat wartości AUC i  $C_{max}$  były w zakresie odpowiadającym wartościom uzyskanym u dorosłych. Podanie dożylnie pojedynczej dawki pantoprazolu w ilości 0,8 do 1,6 mg/kg mc. dzieciom w wieku 2-16 lat, nie wykazało związku pomiędzy klirensiem pantoprazolu i wiekiem lub masą ciała. Wartości AUC i objętości dystrybucji, były zgodne z danymi uzyskanymi u dorosłych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie stwierdzono istotnego zagrożenia dla ludzi.

W dwuletnim badaniu nad rakotwórczym wpływem pantoprazolu na szczury (co odpowiada leczeniu trwającemu całe życie każdego osobnika) stwierdzono nowotwory neuroendokrynne. Ponadto, w przedżołądku u szczurów uczestniczących w jednym z badań obserwowano brodawczaki płaskonabłonkowe. Mechanizm prowadzący do powstawania rakowiaków żołądka przez podstawione benzimidazole został szczegółowo przeanalizowany. Na podstawie tych badań stwierdzono, że jest to reakcja wtórna do masywnego wzrostu stężenia gastryny w surowicy, obserwowanego u szczurów w trakcie leczenia.

W trwających dwa lata badaniach na gryzoniach obserwowano zwiększoną liczbę guzów wątroby u szczurów (w jednym badaniu na szczurach) i samic myszy, które przypisywano znacznemu metabolizmowi pantoprazolu w wątrobie.

Nieznaczny wzrost liczby zmian nowotworowych tarczycy obserwowano w grupie szczurów, którym podawano najwyższe dawki leku (200 mg/kg mc.) w badaniu trwającym 2 lata. Występowanie tych nowotworów ma związek z zaburzeniami rozkładu tyroksyny, jakie mają miejsce w wątrobie szczura pod wpływem pantoprazolu. Dawki terapeutyczne stosowane u ludzi są małe, dlatego działania niepożądane pantoprazolu na tarczycę wydają się mało prawdopodobne.

W badaniach przedklinicznych nie znaleziono dowodów na zaburzenia płodności lub teratogeny wpływ pantoprazolu. Zdolność przenikania leku przez łożysko oceniano w badaniach na szczurach, stwierdzając jego nasilenie w miarę postępu ciąży. W konsekwencji, stężenie pantoprazolu u płodu wzrasta krótko przed porodem.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

W skład rdzenia wchodzi: mannitol, krospowidon, hydroksypropyloceluloza, sodu laurylosiarczan, krzemionka koloidalna bezwodna, talk, magnezu stearynian.

W skład otoczki wchodzi: opadry AMB żółty 80W32009 [poliwinylowy alkohol, tytanu dwutlenek (E171), talk, żelaza tlenek żółty (E172), lak żółcieni chinolinowej (E104), lecytyna sojowa, guma ksantanowa].

W skład otoczki dojelitowej wchodzi: kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30%, polisorbitat 80, woda, glicerolu monostearynian, trietylu cytrynian.

Czarny tusz (żelaza tlenek czarny, szelak, alkohol butylowy, glikol propylenowy, amonu wodorotlenek, alkohol izopropylowy).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry OPA/Al/PVC//Al zawierające 14 lub 28 tabletek w tekturowym pudełku.

### **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Farmacom Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Kraków

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

14031

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA TERMINU WAŻNOŚCI POZWOLENIA**

17.07.2007

**10. DATA SPORZĄDZENIA TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU  
LECZNICZEGO**

06.06.2011r.